

UNTERSUCHUNG DES BLUTBILDES
BEI KETAMINNARKOSE
MIT UND OHNE DIAZEPAM PRAEMEDIKATION

Ansgar Hößle

1973



Aus der Chirurgischen Poliklinik der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. F. Holle

Untersuchung des Blutbildes bei
Ketaminnarkosen
mit und ohne Diazepam Praemedikation

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ansgar Höhle

München

1973



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Doenike

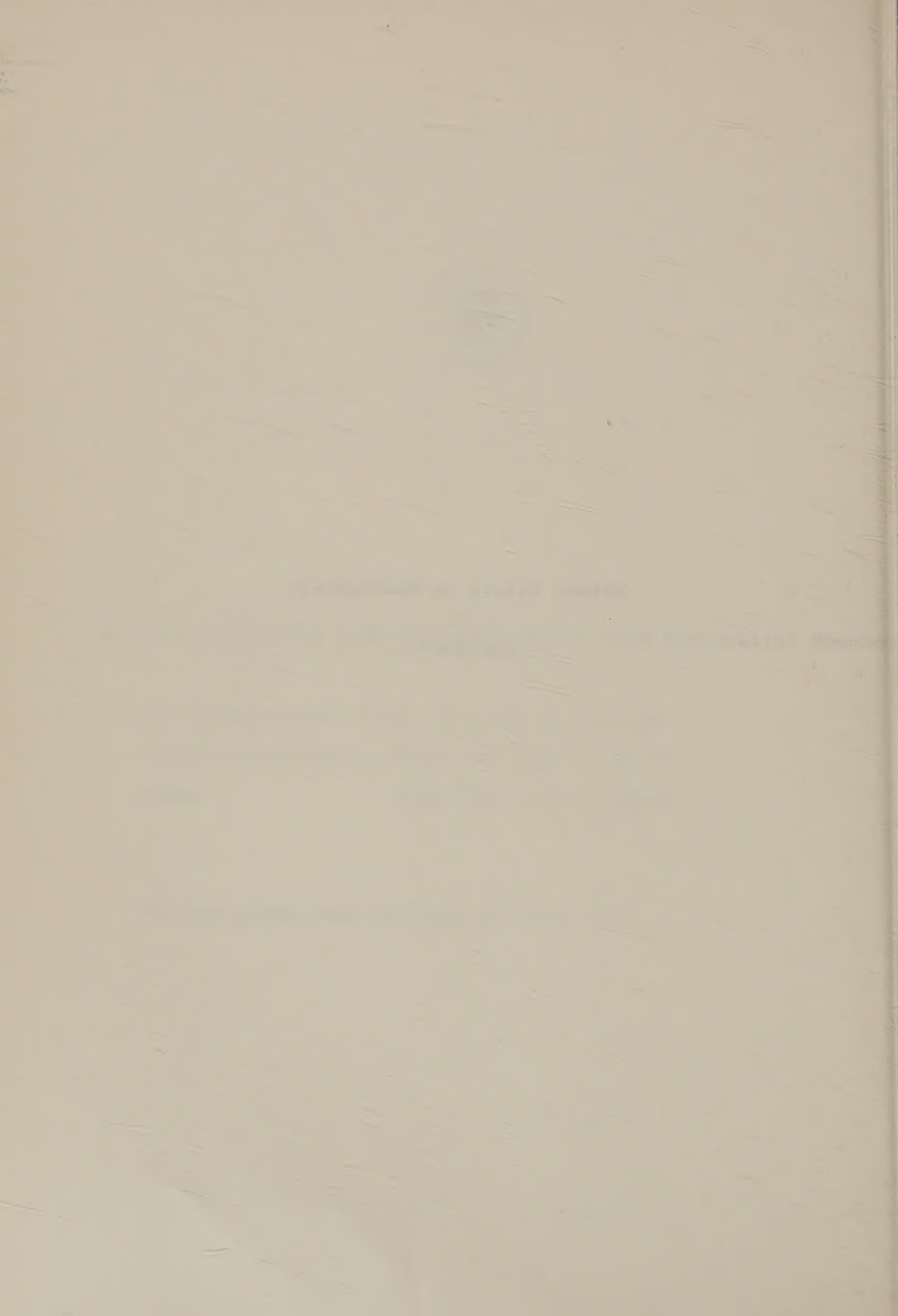
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. F. Holle

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 31. Juli 1973

Meinen Eltern in Dankbarkeit

gewidmet



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung und Zielsetzung	1
B. Material und Methode	3
I. Material	3
1. Pharmaka	3
2. Reagenzien	4
II. Versuchsplan	5
1. Probanden	5
2. Experimentelles Schema	5
3. Dosierung	7
4. Doppel-Blindbedingungen	8
5. Zeitplan	12
III. Durchführung des Versuches	9
IV. Methode der Auswertung	13
1. Aufbereitung der Daten	13
2. Biometrische Analyse	14
C. Ergebnisse	17
D. Diskussion	23
E. Zusammenfassung	27
Tabellen u. Kurvenverläufe	28 - 35
Literaturhinweise	36
Lebenslauf	

A. Einleitung und Zielsetzung

Das von Chen (1959 - 1967) (1) inaugurierte und von Corssen (1964 - 1968) (2) in die Klinik eingeführte Narkosemittel Ketamine, ist ein Phencyclidinderivat (2-o-Chlorphenyl)-2-(methylamino) cyclohexanon HCl*, das sich durch kataleptische, analgetische und anaesthetische Eigenschaften auszeichnet, ohne hypnotisch zu wirken und somit im Gegensatz zu den herkömmlichen Barbituraten steht.

Vielfache pharmakologische (1,2), toxikologische (3) und klinische (9,5,6,7) Untersuchungen haben gezeigt, daß Ketamine den systolischen und diastolischen Blutdruck, sowie die Pulsfrequenz und das Herzzeitvolumen, bei gleichzeitigem Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes, erhöht und sich somit für die Anwendung bei Risikopatienten, bei reduziertem Allgemeinzustand und im Schock besonders gut eignet. Es findet keine nennenswerte Atemdepression statt, die Spontanatmung und die Rachenreflexe bleiben dabei erhalten, so daß auf eine tracheale Intubation verzichtet werden kann. (15)

Charakteristisch für Ketamine scheint das psychische Verhalten der Patienten in der Aufwachphase zu sein, wobei gelegentlich unerwünschte Erregungszustände und Traumerlebnisse eine Rolle spielen, die jedoch keine Halluzinationen im engeren psychiatrischen Sinne sind. (16, 17)

Beobachtungen, daß Traumerlebnisse bei einer Praemedikation mit Diazepam** weit seltener oder abgeschwächt auftreten, ließen es interessant erscheinen, eine Untersuchung des Einflusses einer Praemedikation mit Diazepam auf Schlaftiefe und Schlafverlauf sowie auf die Aufwachphase bei Ketaminanarkose durchzuführen.

*Das Präparat wurde in Deutschland unter dem Handelsnamen Ketanest CI - 581 eingeführt. Hersteller: Parke, Davis & Company (München)

**Valium (Roche)

Neben den verschiedenen Meßgrößen wie EEG, Okulogramm, EKG, Pulsfrequenz, ARCI Addiction Res. Center Inventory, Befindlichkeits-Skala, klinischer Beobachtung und Serum-Cholinesteraseaktivität, erschien außerdem die Untersuchung des weißen Blutbildes von Interesse, insbesondere im Hinblick auf eine eventuelle Histaminliberation, wie sie bei den Kurzzeitrnarkotika Thiopentone und Propanidid gefunden wurde. (18)

Die Zielsetzung der Arbeit kann also präzisiert werden mit der Frage: Besteht ein Unterschied der Blutbildparameter bezüglich der drei Behandlungen:

- 1) Ketamin
- 2) Diazepam
- 3) Diazepam + Ketamin

Als Blutbildparameter sollten untersucht werden:

- 1) Gesamtleukozyten
- 2) Basophile Leukozyten
- 3) Polymorphkernige Leukozyten
- 4) Lymphozyten
- 5) Monozyten
- 6) Eosinophile Leukozyten

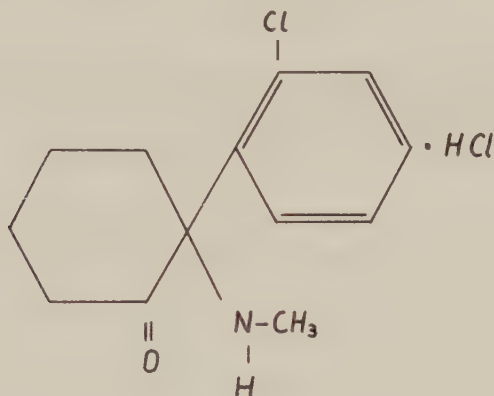
B. Material und Methode

I. Material

1. Pharmaka

a) Bei Ketamine, 2-(o-Chlorophenyl)-2-(methylamino) cyclohexanone HCl, handelt es sich um ein Phencyclidin-derivat mit folgender Strukturformel:

(Abb. 1)



Das Narkotikum wird nach oraler oder parenteraler Applikation schnell resorbiert, an das zentrale Nervensystem weitergegeben und in anderen Geweben verteilt. Die Metabolisierung erfolgt ebenfalls rasch und als Hauptmetaboliten wurden N-alkylierte Amine (zwei Verbindungen mit Hydroxylierung des Cyclohexanon-Ringes und des korrespondierenden Cyclohexamins) im Urin nachgewiesen. (1)

Die geringe Toxizität, sowie eine große therapeutische Breite veranschaulichen die Verhältniszerte aus anaesthetischer Schwellendosis (ATD), unerwünschten Nebeneffekten (UED) und mittlerer letalen Dosis (MD⁵⁰) in Tierversuchen (17):

Bei Affen: $\frac{\text{UED}}{\text{ATD}} = \frac{45}{3} \text{ mg/kg} = 15$

$$\frac{\text{MD}^{50}}{\text{ATD}} = \frac{49}{3} \text{ mg/kg} = 16$$

Bei Hunden: $\frac{\text{UED}}{\text{ATD}} = \frac{100}{8} \text{ mg/kg} = 12,5$

$$\frac{\text{MD}^{50}}{\text{ATD}} = \frac{125}{8} \text{ mg/kg} = 15,6$$

Für unsere Versuche lag CI - 581 als Hydrochlorid in wasserklarer Lösung 10 mg/ml (1 %) mit einem pH von 4,2 vor und wurde i. v. injiziert.

b) Zur Praemedikation standen zur Verfügung:
Atropin (0,5 mg i.v.) und

c) Diazepam (Valium) (10 mg i.v.)

d) Des weiteren wurde physiologische Kochsalzlösung verwendet.

2. An Reagenzien wurden Wright'sche Lösung zur Färbung der Blutausstriche und Türk's Lösung zur Leukozytenzählung in der Neubauer-Kammer benützt.

II. Versuchsplan

1. Probanden

Bei der Auswahl der Probanden wurden verschiedene Eignungskriterien zugrunde gelegt, damit die Stichprobe der zu testenden Personen möglichst homogen ist. In Vorversuchen hatte sich herausgestellt, daß einige Probanden völlig abnorme oder nicht verwertbare Daten zeigten.

So wurden zwölf gesunde, männliche Personen im Alter von 21 - 31 Jahren ausgesucht, bei denen hinsichtlich folgender Parameter keine Abnormitäten vorlagen:

- a) Herz- Kreislaufsystem
- b) Respirationssystem
- c) ZNS einschließlich des EEG
- d) Differential-Blutbild

Versuchspersonen mit Drogen- oder Alkoholmißbrauch in der Anamnese wurden ausgeschlossen.

Es handelte sich vorwiegend um Studenten, die gegen Honorierung und nach Aufklärung über den Charakter des Experimentes teilnahmen.

2. Experimentelles Schema

Zur Untersuchung der Fragestellung wurden drei Versuchssituationen gebildet:

Versuch A: 10 mg Diazepam und Narkose mit 2 mg/kg Ketamin

Versuch B: 10 mg Diazepam und physiolog. NaCl

Versuch C: Physiologische NaCl und Narkose mit 2 mg/kg Ketamin

Vor allen drei Versuchen wurden 0,5 mg Atropin als Praemedikation gegeben.

Der Versuch wurde als 3-fach Kreuzversuch (cross-over) mit 12 Personen geplant.

Bei diesem Versuchsschema werden die Probanden zu drei verschiedenen Zeitpunkten (möglichst mit zeitlichen Abständen, um Folgeeffekte der Behandlung auszuschließen) unter allen drei Behandlungen getestet. Dabei fungierte jeder Proband als seine eigene Kontrolle. Zwischen jeder Anwendung lag ein Zeitraum von mindestens zwei und nicht mehr als vier Wochen.

Dieses Versuchsschema ist deshalb besonders effektiv, weil hierbei der intraindividuelle Vergleich (der Vergleich innerhalb der einzelnen Versuchsperson) zum Tragen kommt.

Technisch geschieht dies dadurch, daß bei der Varianzanalyse sowohl der Unterschied zwischen den Personen, als auch der Unterschied zwischen den drei Zeitpunkten der Behandlung isoliert werden kann, so daß Behandlungswirkungen deutlicher zutage treten.

Der Versuch war bezüglich der drei Behandlungen ausbalanciert, was Häufigkeit der Anwendung, Position (Lage innerhalb der Reihenfolge), wie auch die Folge der Behandlungen betrifft. (z.B. folgte A genauso häufig auf B wie auf C usw.) In diesem Sinne sind sechs verschiedene Folgen möglich. Jede dieser Folgen wurde für den Versuch zweimal herangezogen.

Dabei wurde die Reihenfolge der Sequenzen selber nach den bekannten Vorschriften der Zufallszuteilung (random allocation) erstellt. (13)

Es ergab sich folgender Zuordnungscode:

Tabelle 1: Zuordnungscode

VP Nr. Versuch	1.	2.	3.
1	B	A	C
2	A	C	D
3	C	A	B
4	A	B	C
5	C	B	A
6	B	C	A
7	A	B	C
8	A	C	B
9	C	A	B
10	B	C	A
11	C	B	A
12	B	A	C

3. Dosierung:

Atropin 0,5 mg i.v.

Diazepam 10,0 mg i.v., Injektionszeit 10 sec.

Ketamin 2,0 mg/kg i.v., Injektionszeit 2 min.

In den Versuchen B und C wurden die NaCl-Lösungen mit der gleichen Geschwindigkeit injiziert, wie die entsprechenden Diazepam- und Ketaminlösungen in Versuch A.

4. Der Versuch wurde unter Doppel-Blindbedingungen durchgeführt.

Die Doppel-Blindheit des Versuchs wurde durch folgende Maßnahmen gesichert:

a) Die Probanden wurden nicht über die Reihenfolge der Medikation informiert.

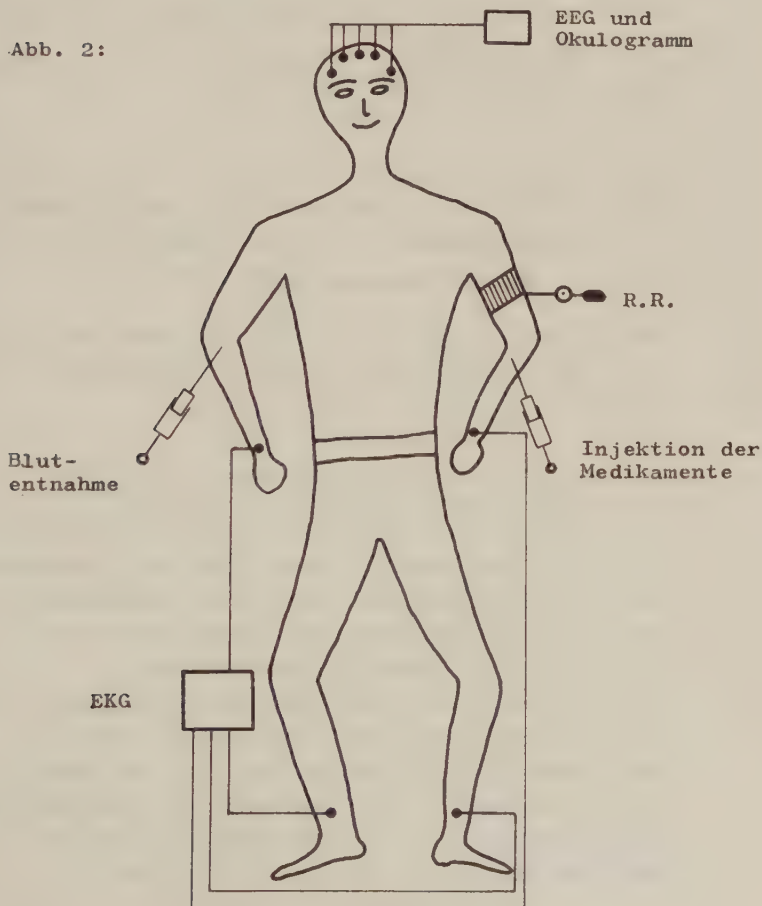
b) Es wurde stets das gleiche Volumen mit der gleichen Spritze injiziert. In Versuch A und C wurde die Ketaminlösung so verdünnt, daß das zu injizierende Volumen immer 10 ml betrug; entsprechend wurden in Versuch B 10 ml NaCl-Lösung appliziert. Die injizierte DiazepamLösung (Versuch A und B) bzw. die entsprechende Menge NaCl-Lösung (Versuch C) betrugen 2 ml.

c) Die spritzfertigen Lösungen wurden von einer ärztlichen Hilfsperson nach vorstehendem Medikations-Code vorbereitet und von einer zweiten ärztlichen Hilfsperson ohne Kenntnis der jeweiligen Medikation injiziert. Aufnahme, Auswertung und Interpretation der Meßwerte und Beobachtungen erfolgten durch Personen, die mit beiden genannten ärztlichen Hilfspersonen nicht in Kommunikation standen.

III. Durchführung des Versuches

Der Versuch wurde in einem ruhigen, abgedunkelten Raum durchgeführt. Zunächst mußte der Proband den ersten Psychologischen Test durchführen, dann wurde er bequem auf einem Untersuchungsbett gelagert, EEG-, EKG- und Okulogrammelektroden angelegt. Nach Befestigen der Blutdruckmanschette am linken Oberarm, wurden in die rechte und linke Armbeuge eine Braunüle bzw. Flügelkanüle gelegt, wobei die linke zur Injektion der Medikamente, die rechte zur Blutentnahme diente. (s. Abb. 2)

Abb. 2:



Nun wurde über 10 min. ein Ruhe-EEG, -EKG und Okulogramm angefertigt und die Blutentnahmen für die Leerwerte durchgeführt. (Zeit 0) s. Zeitplan S. 12

Bei jedem Versuch wurde zum Zeitpunkt 0 + 10 min. als Praemedikation 0,5 mg Atropin gegeben. Nach weiteren 15 min. (Zeit 0 + 25 min.) wurden in Versuch A und B 10mg Diazepam, in Versuch C das gleiche Volumen (2 ml) physiolog. NaCl in 10 sec. injiziert.

6 min. (Zeit 0 + 31 min.) erfolgte in Versuch A und C die Injektion von 2 mg/kg Ketamin (immer auf 10 ml verdünnt), in Versuch B 10 ml physiolog. NaCl, jeweils in der Zeit von 2 min.

Die nun folgenden Messungen ab Zeit 1 sind dem Zeitplan zu entnehmen. s. S. 12

Daraus ist ersichtlich, daß der Versuch nach nahezu 5 Stunden (mit Voruntersuchungen und psycholog. Tests) beendet war. Versuchsbeginn war in etwa immer zur gleichen Tageszeit, in dem Zeitraum von 8 bis 13 Uhr.

Sofort im Anschluß an die Blutentnahmen erfolgte die Zählung der Gesamtleukozyten und die Färbung der Blutaussstriche.

Bei der praktischen Durchführung ergab sich:

Die Versuchsserie wurde in der Zeit vom 21.1.1972 bis 22.3.1972 durchgeführt. Dabei fiel die Versuchsperson Nr. 4 zweimal nach der ersten Testbehandlung aus (Verweigerung der Teilnahme an weiteren Versuchen) und mußte durch eine neue Person ersetzt werden.

Proband Nr. 9 fiel ebenfalls nach der ersten Behandlung aus und wurde durch eine neue Person ersetzt.

Bei Proband Nr. 11 stellte sich bei der Auswertung der Daten heraus, daß ein Fehler mit der Test-Medikation unterlaufen war. Statt der dem Code entsprechenden Medikationsreihenfolge CBA wurde CBC gegeben.

Eine neue Versuchsperson wurde deshalb mit der richtigen Behandlungsfolge erneut getestet, allerdings erst am 19.12.1972, 11.1.1973 und 25.1.1973. Der Mindestabstand von zwei Wochen wurde dabei eingehalten.

Die erhobenen Daten der ausgefallenen Personen wurden nicht mit ausgewertet, um das Konzept des Versuchs nicht zu stören.

Die Einhaltung des Zeitschemas war durch einen separaten Dokumentationsbogen mit 7 Zeit-Items überprüft worden. Das Schema war in fast allen Fällen exakt eingehalten worden.

Ausnahmen: (1) Proband Nr. 6, 3. Versuch:

Die Diazepam-Medikation zum Zeitpunkt 0 + 25 min. war 5 Minuten zu früh gegeben worden.

Das Anaesthetikum war statt 0 + 31 min. nach 0 + 35 min. appliziert worden.

(2) Proband Nr. 5, 1. Versuch:

Die Gabe des Anaesthetikums war um 7 Minuten verzögert.

(3) Proband Nr. 1, 1. Versuch:

Anaesthetikum um 3 Minuten verspätet gegeben.

Der Versuch dürfte durch diese Verschiebungen nicht gestört worden sein.

IV. Methode der Auswertung

1. Aufbereitung der Daten

In der Neubauer-Kammer wurden die Gesamtleukozyten von den Blutentnahmen der einzelnen Zeitpunkte gezählt und zu den jeweiligen Differenzialblutbildwerten in Beziehung gesetzt.

Von jeder Blutentnahme wurden dabei zwei Ausstriche angefertigt und von jedem 500 Zellen differenziert, so daß pro Zeitpunkt insgesamt 1000 Zellen ausgezählt und Pro-millewerte erhalten wurden. Dies war notwendig, um vor allem die im Blutbild prozentual schwächer vertretenen basophilen und eosinophilen Zellen genauer erfassen zu können.

Die Blutausstriche wurden nach folgender Methode gefärbt:

1. Fixieren: 1 min. Äthanol auf den luftgetrockneten Ausstrich einwirken lassen, anschließend abgießen und abtrocknen lassen.
2. Färben: 1 ml. Wright'sche Lösung 1 min. einwirken lassen, darauf mit 1 ml aqua dest. unterschichten und so 3 min. färben. Schließlich Farblösung abgießen und Ausstrich mit aqua dest. gründlich abspülen und lufttrocknen.

Diese Methode gewährleistet eine gute Differenzierung der weißen Blutelemente, vor allem der basophilen und eosinophilen Zellen.

Die gezählten Werte der Blutvariablen:

polysegmentierte, eosinophile, basophile Leukozyten, Monozyten und Lymphozyten, wurden auf die Zahl der Gesamtleukozyten im betreffenden Zeitpunkt bezogen, so daß man einen errechneten, absoluten Zellwert (Anzahl/mm³) erhielt, der die Veränderungen im Verlauf des Versuches besser wiedergibt.

In bezug auf die Meßwerte müssen noch 2 Anmerkungen gemacht werden:

1) Im Versuch 1 der Versuchsperson Nr. 1 fehlte die zweite Blutentnahme zum Zeitpunkt 0 + 31 min., so daß ein geschätzter Mittelwert für diese Behandlung eingesetzt wurde.

2) Versuchsperson Nr. 4 zeigte im dritten Versuch zum Zeitpunkt 1 + 240 min. einen ungewöhnlich hohen Leukozytenwert von 13 400, der vermutlich auf einem Verdünnungsfehler, durch Auslaufen von Türk's Reagenzlösung aus der Pipette, beruhte. Dieser Wert wurde ebenfalls auf eine geschätzte Leukozytenzahl von 5000 reduziert.

2. Biometrische Analyse

Als statistisches Auswertungsverfahren zur Entdeckung eines Behandlungseffektes wurde eine Varianzanalyse vom Typ Kreuzversuch (cross-over) herangezogen. Die in den Daten enthaltene Variation wird bei diesem Schema in vier Anteile aufgespalten:

- 1) Behandlung
- 2) Position
- 3) Versuchspersonen
- 4) Versuchsfehler

Der Anteil der Position beinhaltet dabei z. B. einen konstanten Unterschied zwischen den Positionen. Der Anteil wird groß ausfallen, wenn die Messung bei der Position 2 - unabhängig von den Behandlungen - bei allen Personen tiefer (oder höher) liegt, als bei Position 1. Durch den Anteil der Versuchspersonen werden die interindividuellen Unterschiede bei den Versuchspersonen, die eine Störgröße des Versuches darstellen, aufgefangen.

Durch Einbeziehung von Anteil 3 und 4 kann der Versuchsfehler reduziert werden, der zur Abschätzung auf einen Behandlungserfolg herangezogen wird. Die Effektivität des Kreuzversuches besteht nämlich in der Eliminierung der störenden Einflüsse der interindividuellen Unterschiede, sowie der Interpositionseffekte.

Bei der Durchführung einer solchen Varianzanalyse für jeden Zeitpunkt des Versuches taucht das bekannte Problem der Statistik auf, daß der Fehler des gesamten Experimentes sich mit jedem zusätzlich durchgeführten Test erhöht. (23)

Eine Begrenzung dieses Fehlers auf ein vorher gewähltes Niveau (z. B. $\alpha = 0,05$) läßt sich u. a. durch simultane Testung mehrerer Hypothesen erreichen.

Simultantestung aller 11 Zeitpunkte mittels multivariater Varianzanalyse war in diesem Falle nicht möglich, da - wie sich in ersten orientierenden Analysen gezeigt hatte - die Voraussetzungen dieses Verfahrens nicht gegeben waren (gleiche Varianz-Kovarianz Matrix). Es wurde deshalb für jeden der Zeitpunkte eine separate Varianzanalyse durchgeführt. Bei der Interpretation ist deshalb zu beachten, daß wegen der Vielfalt der Tests schon mit einem erheblichen Anteil an statistischen Fehlentscheidungen gerechnet werden muß. Die Ergebnisse sind deshalb als vorläufige zu betrachten, die in weiteren, gezielten Versuchen abgeklärt werden müssen.

Für jeden der 11 Zeitpunkte wurde also mittels F-Test (Varianzanalyse) untersucht, ob statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den drei Behandlungen Diazepam, Ketamin, Diazepam + Ketamin bestehen. Unterschiede, die in reinen Zufallsexperimenten (ohne Behandlungsunterschiede) in weniger als 5 % aller Fälle auftreten sollen als auffällig bezeichnet werden. Werte mit $P < 0,01$ können als signifikant betrachtet werden.

Falls der F-Test auf einen Unterschied hindeutete, wurde mittels t-Test untersucht, welche von jeweils zwei Behandlungsgruppen sich unterscheiden. Es sollte beachtet werden, daß diese t-Teste als Folgeteste der Varianzanalyse sehr effektiv sind, da durch die vorhergehende Varianzanalyse Reihenfolge- und Personeneffekte als Störgrößen ausgeschaltet werden konnten.

Durch Verwendung eines modernen Computerprogramms (Linear-Hypothesen Modell) konnte zugleich die Voraussetzung der Varianzanalyse (Normalverteilung) getestet werden. In einigen Fällen, in denen die Voraussetzungen der Normalverteilung nicht gegeben waren, konnten die Daten durch eine logarithmische Transformation den Voraussetzungen der Varianzanalyse besser angepaßt werden. Die log. Transformation ist in den folgenden Tabellen kenntlich gemacht.

G. Ergebnisse

Die F-Werte der Varianzanalysen findet man nach Zeitpunkt und Variable aufgeschlüsselt in Tabelle 2, S. Bei ungünstiger Verteilung der Daten wurde der F-Wert für log. transformierte Werte beigelegt. Sämtliche F-Werte beziehen sich auf 2 (3 Beh. -1) und 20 (36 Messungen - (3 -1) - (3 -1) - (12 -1) - 1) Freiheitsgrade. Die entsprechenden Tafelwerte der bekannten F-Verteilung hierfür sind:

$$F_{0,05; 2/20} = 3,49 \text{ bzw.}$$

$$F_{0,01; 2/20} = 5,85$$

Der berechnete F-Wert 7,30 zum 7. Zeitpunkt bei Gesamtleukozyten ist also auf dem 1 %-Irrtumsniveau signifikant, da er den Wert von 5,85 überschreitet.

Analog gilt für die Einzelvergleiche:

$$t_{0,05; 20} = 2,09 \text{ bzw.}$$

$$t_{0,01; 20} = 2,84$$

Im einzelnen ergab sich für die 6 Variablen:

Gesamtleukozyten: Ein Hinweis auf Behandlungsunterschiede liegt vor bei den Zeitpunkten 1 + 6 min. durch log. Transformation ($P < 0,05$) und 1 + 20 min. des nicht transformierten Wertes ($P < 0,01$).

Die Einzelvergleiche innerhalb zweier Behandlungen zeigen zu diesen Zeitpunkten folgende Ergebnisse:

$$\text{Zeitp. 1 + 6 log.} \quad D/K \ t = 2,54$$

$$\text{Zeitp. 1 + 20 nicht transf.} \quad D/K \ t = 3,69$$

$$DK/K \ t = 2,69$$

Basophile Leukozyten: Bei dieser Variable konnte kein Behandlungsunterschied festgestellt werden.

Polysegmentierte Leukozyten: Zeitpunkt 1 + 20 min. und 1 + 240 min. weisen auf Unterschiede hin. ($P < 0,01$)

Der paarweise Vergleich zwischen Diazepam und Ketamin zeigt für

Zeit 1 + 20 min.: $t = 2,75$ ($P < 0,01$)

Zeit 1 + 240 min.: $t = 3,13$ ($P < 0,01$)

Lymphozyten: Ähnlich wie bei den Gesamtleukozyten ergab sich zum Zeitpunkt 1 + 20 min. ein signifikanter Unterschied ($P < 0,01$). Außerdem weist der F-Wert zur Zeit 1 + 240 min. auf einen Behandlungseffekt hin ($P < 0,05$).

Die Betrachtung der Einzelvergleiche dieser Zeitpunkte zeigt:

Zeit 1 + 20 min.: D / K $t = 3,58$ ($P < 0,01$)

DK/K $t = 2,91$ ($P < 0,01$)

Zeit 1 + 120 min.: D / K $t = 2,82$ ($P < 0,05$)

Monozyten: Hinweise auf Behandlungseffekte liegen für die Zeit 1 + 6 min. ($P < 0,05$) und Zeit 1 + 120 min. (log. transformiert) ($P < 0,05$) vor.

Der Paarvergleich ergibt:

Zeit 1 + 6 min.: D / K $t = 2,66$ ($P < 0,05$)

Zeit 1 + 120 min.: D / K $t = 2,54$ ($P < 0,05$)

DK/K $t = 2,77$ ($P < 0,05$)

Eosinophile Bei dieser Blutvariable ergibt der F-Wert
Leukozyten: zur Zeit 1 + 60 min. einen Hinweis auf Be-
 handlungsunterschiede ($P < 0,05$).
 Für die Zeiten 1 + 120 min. und 1 + 240 min.
 liegen F-Werte vor, die mit $P < 0,01$ signi-
 fikant sind.

Der Vergleich zwischen den Behandlungen
zeigt ebenfalls gut gesicherte Signifikan-
zen:

Zeit 1 + 60 min.:	D /K	t = 2,08 ($P < 0,05$)
	DK/K	t = 2,65 ($P < 0,05$)
Zeit 1 + 120 min.:	D /K	t = 5,96 ($P < 0,01$)
	DK/K	t = 4,55 ($P < 0,01$)
Zeit 1 + 240 min.:	D /K	t = 3,14 ($P < 0,01$)
	DK/K	t = 3,55 ($P < 0,01$)

Zusammenfassend läßt sich sagen:

Bei dem Zeitpunkt 1 + 20 min. gibt es einen Hinweis auf
Gruppenunterschiede bei Gesamtleukozyten, Polysegmentierte
Leukozyten und Lymphozyten. Hierbei ist jedoch zu beachten,
daß sämtliche Variablen hoch miteinander korreliert sind,
so daß die Gleichartigkeit der Unterschiede nicht beson-
ders erstaunen muß.

Bemerkenswerter Weise hat sich ein gut gesicherter Unter-
schied bei den Eosinophilen zu den letzten Zeitpunkten er-
geben.

Die vergleichende Betrachtung
der Kurvenverläufe für die drei Be-
handlungen zeigt für die Diazepam-Medikation bei allen
Blutvariablen einen Abfall der Zellen zwischen Zeitpunkt
0 + 28 min. und 0 + 31 min., also nach erfolgter Diazepam-
Applikation.

In den nächsten 10 bis 20 min. folgt ein Anstieg, der, abgesehen von kleineren Schwankungen, wieder auf das Ausgangsniveau führt. Lediglich die Monozyten machen dabei eine Ausnahme, indem sie von $309,2 \text{ Zellen/mm}^3$ Ausgangswert auf $171,2 \text{ Zellen/mm}^3$ Endwert abfallen. (Mittelwerte)

In der Ketamingruppe imponiert der Kurvenanstieg zwischen Zeitpunkt 1 + 3 min. und 1 + 6 min., der von allen Blutvariablen nachvollzogen wird. Der daran anschließende Zellabfall erreicht bei den Zeitpunkten 1 + 60 min. und 1 + 120 min. seinen Tiefpunkt, um sich dann bei Zeit 1 + 240 min. wieder dem Ausgangswert zu nähern. Diese Tendenz verfolgen die Gesamtleukozyten, Lymphozyten und Monozyten. Die Polysegmentierten lassen bereits ab Zeitpunkt 1 + 60 min. einen kontinuierlichen Anstieg erkennen und erreichen mit $3100,3 \text{ Zellen/mm}^3$ Endwert eine deutliche Vermehrung gegenüber dem Leervert von $2665,0 \text{ Zellen/mm}^3$.

Besonders interessant erscheint das Verhalten bei den Eosinophilen und Basophilen, da diese entgegen der Tendenz der Gesamtleukozyten ab Zeitpunkt 1 + 60 min. auf Endwerte abfallen, die weit unter dem Ausgangswert liegen. (Eosinophile $134,49 / 57,83 \text{ Zellen/mm}^3$; Basophile $23,17 / 13,71 \text{ Zellen/mm}^3$)

Für die Eosinophilen wurde ja bereits der Behandlungsunterschied zwischen den Medikationen Diazepam gegen Ketamin und Diazepam + Ketamin gegen Ketamin für die Zeiten 1 + 120 min. und 1 + 240 min. durch Signifikanz belegt ($P < 0,01$) s. S. 19.

Für die Basophilen konnte jedoch kein Behandlungseffekt verifiziert werden. s. S. 18

Für die Behandlungsgruppe Diazepam + Ketamin zeigt der Kurvenverlauf Zellbewegungen, die wechselnd mehr oder weniger den Einflüssen von Diazepam oder Ketamin unterliegen und somit zum Teil Abschwächungen oder Verstärkungen der vorangehenden Medikation darstellen. So werden zwischen den Zeitpunkten 0 + 28 min. und 0 + 31 min. die bei der Diazepam-Medikation beschriebenen Abwärtsbewegungen nachvollzogen, was einer Bestätigung der vorherigen Beobachtungen entspricht. Die für die Ketaminapplikation charakteristische Zellvermehrung zwischen den Zeiten 1 + 3 min. und 1 + 6 min. scheint durch die vorher erfolgte Diazepamgabe aufgefangen zu werden. Bei den Monozyten und Eosinophilen zeigt sich sogar ein geringfügiger Zellabfall. Für die Lymphozyten ist dieser dämpfende Effekt zur Zeit 1 + 20 min. und 1 + 240 min. durch Signifikanz belegt. s. S. 18 (Mittelwertsunterschied 504,08, $t = 2,91$ bzw. 457,25, $t = 2,82$)

Bei den Monozyten wurde durch die log. Transformation ein signifikanter Behandlungseffekt zur Zeit 1 + 120 min. nachgewiesen ($t = 2,77$). Der Kurvenverlauf zeigt sogar einen leichten Anstieg der Monozyten, während unter reiner Ketamin-Medikation zu diesem Zeitpunkt ein starker Abfall der Zellen erfolgt war.

Bei den Gesamtleukozyten fällt der Kurvenanstieg in der Medikation Diazepam gegen Ketamin zwischen Zeit 1 + 30min. und 1 + 60 min. auf, der den Abfall in der Ketamingruppe zu diesem Zeitpunkt aufzufangen scheint. Die nun für die Zeiten 1 + 60 min., 1 + 120 min. und 1 + 240 min. folgenden Zellbewegungen der Kurven Diazepam + Ketamin und Ketamin laufen nahezu parallel, wobei die Kurve der Behandlung Diazepam + Ketamin höher liegt und somit den Ausgangswert früher erreicht. Für die Zeit 1 + 20 min. liegt ein signifikanter Beleg auf Behandlungsunterschied zwischen Diazepam + Ketamin gegen Ketamin vor.

(88,75; $t = 2,69$)

Schließlich zeigt die Kurve Diazepam + Ketamin bei den Eosinophilen eine deutliche Abschwächung des Zellabfalls, die durch signifikante Behandlungsunterschiede zu den Zeiten 1 + 60 min., 1 + 120 min. und 1 + 240 min. bestätigt wird. s. S. 19

D. Diskussion

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, daß eine verhältnismäßig große Anzahl von Testen durchgeführt wurde, wobei nach statistischer Logik zwangsläufig signifikante Ergebnisse auftreten müssen. Man sollte die Resultate sehr vorsichtig interpretieren, das heißt erst ab $P < 0,01$ von Signifikanz sprechen. P-Werte mit $0,05 \leq P \leq 0,01$ sollten lediglich dazu anregen, das erzielte Ergebnis in einer weiteren Untersuchung zu überprüfen. Eine solche bestätigende Untersuchung (Kreuz-Validierung) wäre aufgrund von a priori formulierten Hypothesen nunmehr gezielter zu planen. Dabei sollte die Anzahl der Zeitpunkte nach Möglichkeit viel stärker eingeschränkt werden.

Bei Anwendung eines strengen Maßstabes für die Beurteilung der Werte, die aufgrund der vorher gemachten Bemerkung erforderlich ist, lassen sich für Gesamtleukozyten, Lymphozyten und Eosinophile signifikante Behandlungsunterschiede isolieren.

Die hohe Korrelation der Blutvariablen untereinander erlaubt es nicht, direkte Schlüsse aus den Blutzellbewegungen zu ziehen, sondern es können nur Tendenzen und deren Stärke in eine Bewertung einfließen.

So läßt sich für die Gesamtleukozyten der Behandlungsunterschied zwischen Diazepam und Ketamin sowie Diazepam + Ketamin gegen Ketamin zum Zeitpunkt 1 + 20 min. durch Signifikanz absichern. Dabei liegen die Mittelwerte der Zellen in der Ketamingruppe um $1216,6 \text{ Zellen/mm}^3$ über dem Wert der Diazepamgruppe und um $887,5 \text{ Zellen/mm}^3$ über dem Wert der Gruppe Diazepam + Ketamin.

Für die Lymphozyten ergibt sich ein ähnliches Bild mit Zellunterschieden von $619,75 \text{ Zellen/mm}^3$ zwischen der Behandlung Ketamin und Diazepam und $504,08 \text{ Zellen/mm}^3$ zwischen der Medikation Diazepam + Ketamin gegen Ketamin ebenfalls zur Zeit 1 + 20 min.

Dieses Verhalten ist wahrscheinlich auf die vorher angesprochene Korrelation der Variablen zu beziehen.

Da bei allen Blutvariablen Tendenzen zur Rückkehr auf den Ausgangswert zu Ende des Versuches erkennbar sind, fällt das gegensätzliche Verhalten der Eosinophilen um so bedeutsamer ins Gewicht.

Ab Zeitpunkt 1 + 60 min. ist der Abfall der Zellen erkennbar in der Behandlungsgruppe Ketamin gegenüber den Gruppen Diazepam und Diazepam + Ketamin.

(Zellunterschiede 20,84; 26,52 Zellen/mm³)

Dieser Abfall verstärkt sich zur Zeit 1 + 120 min., hält zur Zeit 1 + 240 min. noch an und wird durch hochsignifikante t-Werte untermauert.

Zeit 1 + 120 min.:	D /K	51,76	t = 5,96	P < 0,01
	DK/K	39,57	t = 4,55	P < 0,01

Zeit 1 + 240 min.:	D /K	40,33	t = 3,14	P < 0,01
	DK/K	45,55	t = 3,55	P < 0,01

Für diese Untersuchungen wertbar ist somit die aus einer Ketaminnarkose resultierende Eosinopenie nach 240 min. post injectionem.

In dem Aufsatz von Gross (24) werden die Eosinopenien in drei Gruppen eingeteilt:

- 1) Hervorgerufen durch eine Abwanderung von Eosinophilen in das Gewebe, wie sie Schilling (11) als "periphere Hypeosinopenie mit positiver Eosinotaxis" beschrieben hat.
- 2) Bei einer Aplasie oder Verdrängung der normalen Myelopoese im Knochenmark. (Schillings "periphere Hyp- oder Aneosinophilie mit negativer Eosinotaxis")

- 3) Bei vermehrter Corticoidausschüttung oder Corticoidzufuhr, wie sie bei Stress, akuten Infektionskrankheiten, endogenen oder exogenen Intoxikationen, physikalischen oder chemischen Traumen, Operationen, Geburten, körperlicher Arbeit, Kreislaufversagen, seelischen Erschütterungen, Schmerzen, Morbus Cushing und Akromegalie auftreten.

In den Arbeiten von Langrehr (17), (15) wird aufgrund von Untersuchungen des Blutdrucks, der Pulsfrequenz und des Blutzuckers von einem sympathikomimetischen Effekt des Ketamins gesprochen. Auch die von Podlesch und Zindler (28) durchgeführten Blutzuckerbestimmungen geschahen unter dem Aspekt, adrenalinartige Wirkungen nachzuweisen, konnten jedoch durch keine signifikanten Ergebnisse belegt werden. Lediglich bei einem Patienten stieg der Blutzucker um 22 mg % 10 min. post injectionem an.

Durch das Verhalten der Blutzellen in unserem Versuch ergibt sich ein Hinweis auf eine glucocorticoidartige Wirkung nach Ketamin.

Die im Anschluß an Glucocorticoide auftretende Beeinflussung des hämopoetischen Systems im Sinne einer Förderung der Erythro- und Thrombopoese, einer Neutrophilie sowie einer Lympho- und Eosinopenie konnten auch in unseren Untersuchungen teilweise nachgewiesen werden. (25)

Die signifikante Bluteosinopenie, der Abfall der Lymphozyten ab Zeitpunkt 1 + 20 min. und der kontinuierliche Anstieg der polysegmentierten Leukozyten nach Ketaminapplikation passen zu diesem Bild der Glucocorticoidwirkung und stützen die Vermutung, daß Ketanest über einen noch unbekannten Mechanismus zur Corticoidbildung bzw. ACTH-Ausschüttung führt. Dieses Phänomen müßte natürlich durch spezifische Untersuchungen analysiert werden.

Die Frage der Histaminliberation nach Ketamin läßt sich durch diesen Versuch nicht beantworten, da die Bewegungen der Basophilen als nicht signifikant erscheinen, obwohl eine Abnahme dieser Zellen ersichtlich ist. Die Untersuchungen von Lorenz (18) und Doenike haben gerade bei den Kurzzeitrnarkotika Propanidid und Thiopental durch Histaminbestimmungen im Vollblut korreliert mit Basophilenzählungen gezeigt, daß eine Histaminfreisetzung bei diesen Drogen nachweisbar ist.

Der Effekt von Ketamin scheint dagegen eine Antihistaminwirkung zu beinhalten. Nach Korvács (26) besitzen die Eosinophilen eine antihistaminartige Substanz, das Spermin. Wrede (27) ist der Ansicht, daß das biogene Amin Spermin in den Charcot-Leydenschen Kristallen der eosinophilen Leukozyten lokalisiert ist. Bei allergischen Reaktionen wird das Spermin frei und entfaltet seine neutralisierende Wirkung gegenüber dem Histamin, wobei die Wirkung proportional zu der Zahl der eosinophilen Zellen ist.

Dem gegenüber steht jedoch die Meinung von Gross (24), nach der die Basophilen und die Eosinophilen Träger des Histamins sind, letztere jedoch nur zu einem geringen Teil.

Ob nun ein Zusammenhang der Eosinopenie mit dem Basophilenabfall, der corticoidartigen Wirkung oder mit beiden Einflüssen besteht, muß in weiteren spezifischen Versuchen geklärt werden.

Die Praemedikation mit Diazepam scheint aufgrund der Blutzellbewegungen in der Ketaminnarkose einen dämpfenden Einfluß zu besitzen, da hierbei die starken Zellanstiege und -abfälle ausbleiben, wie sie nach reiner Ketaminapplikation zu beobachten sind.

F. Zusammenfassung

In einem Doppel-Blindversuch wurden die Veränderungen der Blutvariablen:

Gesamtleukozyten, basophile, polysegmentierte und eosinophile Leukozyten, Lymphozyten sowie Monozyten

bei den Medikationen Diazepam, Ketamin und Diazepam + Ketamin untersucht.

Die Auswertung mit Hilfe der univariaten Varianzanalyse (cross-over) zeigte für die Eosinophilen einen signifikanten Abfall nach Ketaminnarkose. Die damit möglichen Zusammenhänge einer ACTH-, Corticoidausschüttung oder einer Histaminliberation bedürfen einer weiteren Analyse, mit für diese Parameter spezifischen Methoden.

Die zu Beginn der Arbeit gestellte Frage nach einer eventuellen Histaminliberation durch Ketamin läßt sich nicht eindeutig beantworten, da keine signifikanten Belege vorliegen.

Aus den Ergebnissen der Untersuchung wird auf einen dämpfenden Einfluß der Praemedikation mit Diazepam auf die Blutzellbewegungen bei Ketaminnarkose geschlossen.

Zeitpunkt Variable	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Gesamt- leukozyten	1,83	0,77	2,80	2,48	2,63 (3,59*)	2,02 (1,50)	7,30**	2,04	1,04	0,07	2,77
Basophile	1,32	2,23	0,19	0,36	0,13	1,02 (0,69)	1,33	0,17	0,38 (0,09)	1,26	1,48 (1,57)
Polysegment.	2,17	0,84	2,84	1,36	1,69	1,19	3,89*	1,58	1,67	1,16	4,92*
Lymphozyten	0,51	0,12	0,93	1,54	2,90	3,06	7,26**	0,59	0,25	1,88	4,03*
Monozyten	0,15 (0,06)	0,23	1,33	0,35	3,80* (3,43)	0,24 (0,44)	2,73 (2,52)	0,95 (0,71)	0,01	2,08 (4,72*)	1,40 (0,97)
Eosinophile	2,10	0,21	0,88	0,22	2,22	0,56	0,10 (0,42)	0,31	3,89*	19,38**	7,53**

Tabelle 2: F-Werte der 6 Variablen aufgeschlüsselt nach den verschiedenen Zeitpunkten

* $P < 0,05$
 ** $P < 0,01$

() = logarithmisch transformierte Werte

	Zeit 0	0 + 28	0 + 31	1 + 3	1 + 6	1 + 10	1 + 20	1 + 30	1 + 60	1 + 120	1 + 240
Gesamtleuko. D K D + K	4825,0	4659,2	3954,4	4333,3	4395,9	4575,0	4325,0	4504,2	4819,7	4929,1	4850,0
	5529,2	5212,5	5008,3	5066,3	6024,4	6166,4	5541,5	5254,1	4938,6	4891,6	5366,6
	5537,4	5045,8	4518,3	4305,0	4729,2	4637,5	4654,1	4679,2	5243,2	5041,6	5479,1
Basophile D K D + K	16,1	17,6	16,2	14,7	14,3	17,7	16,2	18,1	21,3	19,1	20,9
	23,2	17,5	14,4	17,0	15,2	25,2	21,4	19,6	16,0	16,0	13,7
	21,2	23,4	14,9	14,8	16,0	15,9	17,5	20,6	18,5	12,5	21,3
Polyssegment. D K D + K	2101,4	2251,0	1831,2	2102,2	1992,4	2287,8	2158,2	2256,9	2444,6	2456,6	2389,0
	2665,0	2645,7	2526,0	2557,7	2900,4	2948,4	2740,4	2697,6	2673,5	2893,9	3100,3
	2493,4	2472,5	2215,2	2216,3	2322,0	2243,3	2363,4	2444,4	2870,4	2792,4	2698,5
Lymphozyten D K D + K	2393,5	2179,2	1831,0	1985,4	2124,0	1934,7	1835,2	1901,6	2006,4	2099,6	2179,6
	2440,4	2171,7	2106,8	2168,1	2659,1	2667,5	2454,9	2162,0	1906,0	1719,5	1998,0
	2621,6	2253,9	2017,4	1877,0	2080,2	2051,3	1950,9	2022,7	1986,8	1899,3	2455,3
Monozyten D K D + K	309,2	215,0	173,7	191,3	162,0	206,1	193,9	205,0	246,6	230,8	171,2
	267,7	235,5	238,1	220,7	290,4	189,7	278,3	261,8	245,7	190,8	196,5
	260,5	213,4	205,7	206,2	196,7	212,4	199,0	224,8	242,2	247,2	211,4
Eosinophile D K D + K	110,5	132,9	101,4	106,6	105,8	128,5	121,5	122,5	124,1	123,0	98,2
	134,5	141,5	122,4	103,2	152,7	156,7	125,0	112,8	103,2	71,3	57,8
	140,4	127,1	115,0	115,9	113,9	114,3	119,2	124,7	129,7	110,8	103,4

Tabelle 3: Mittelwerte der 6 Blutvariablen

Abb.: 3 Gesamtleukozyten

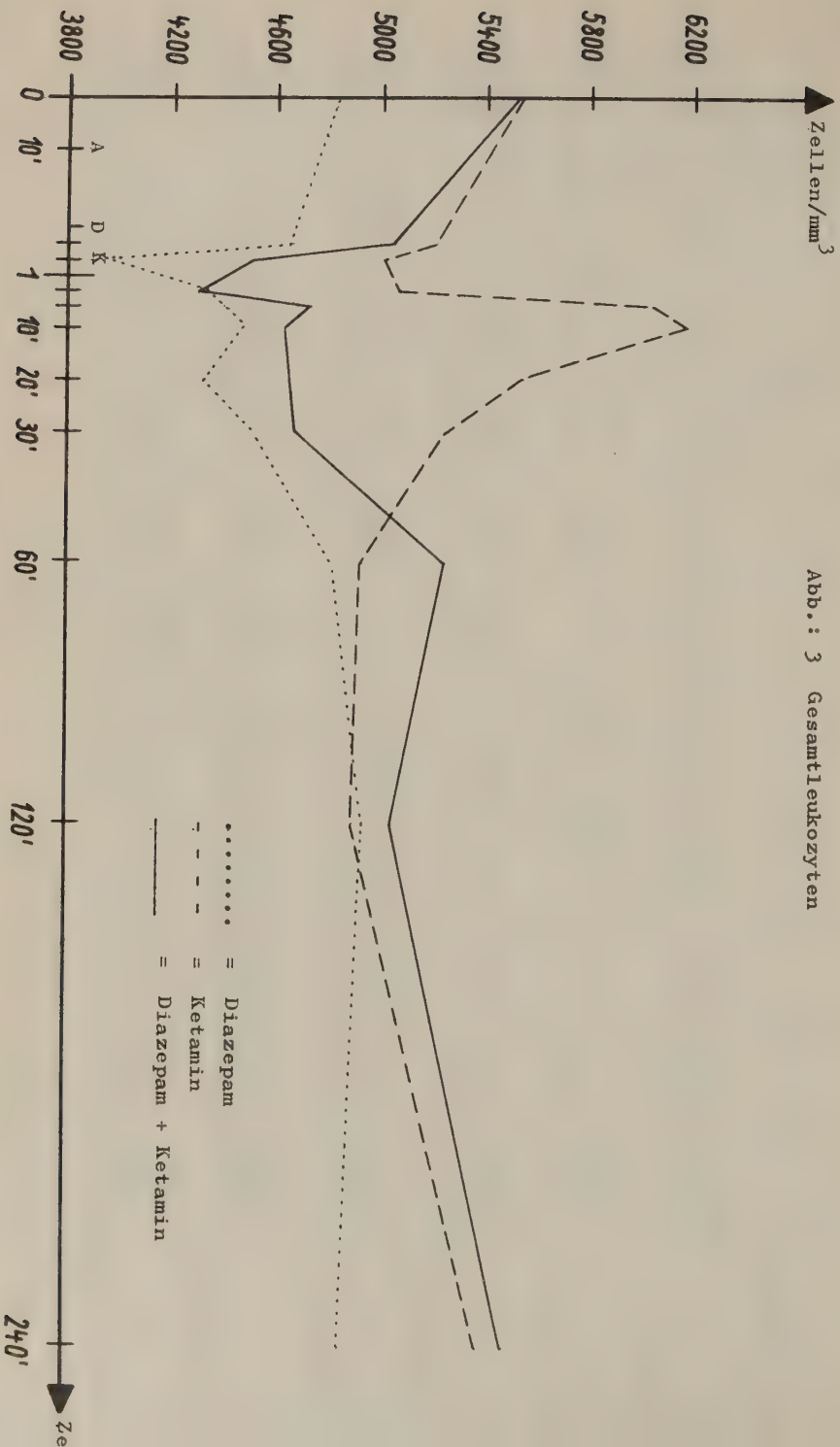


Abb. 4: Basophile Leukozyten

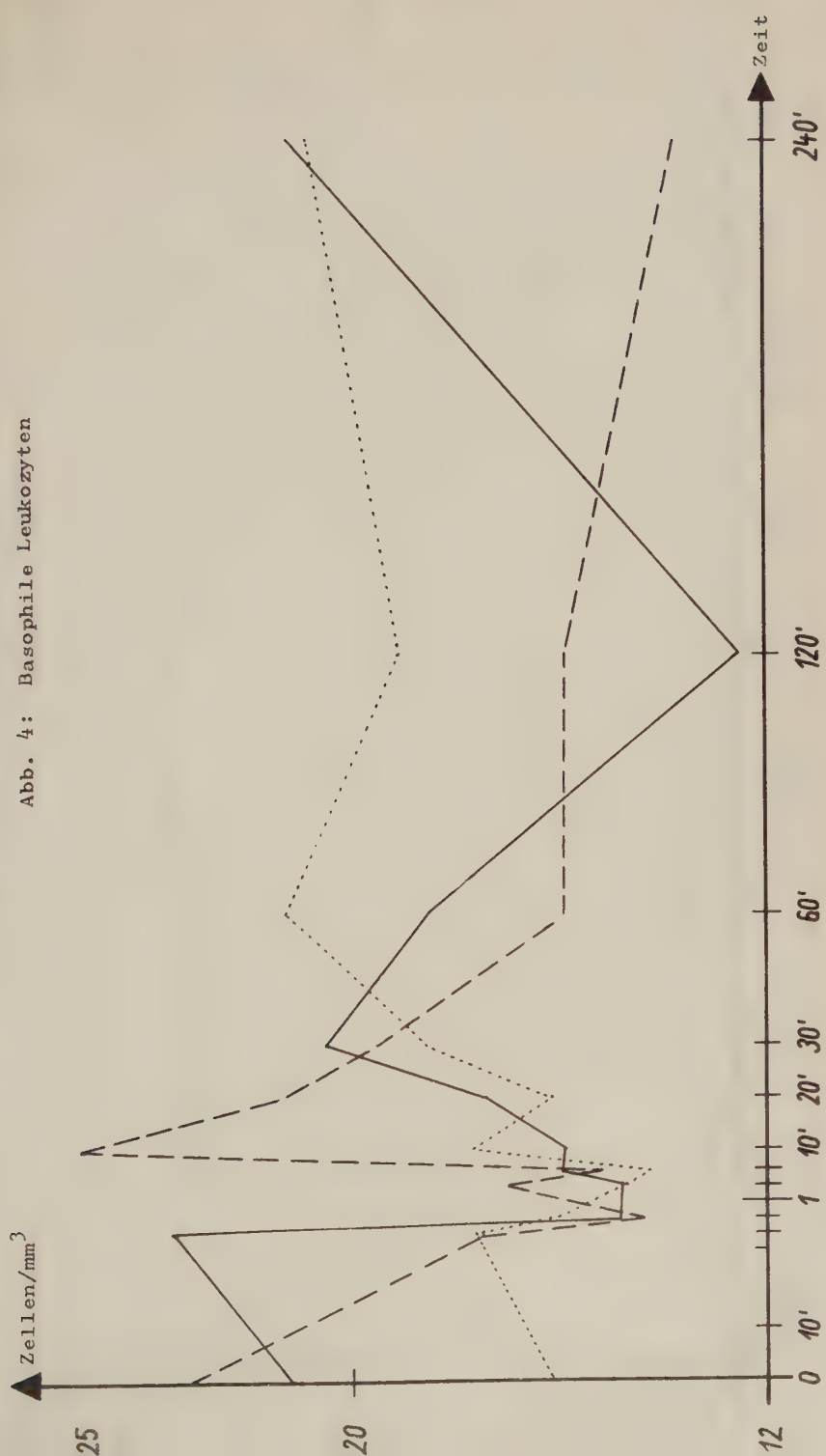


Abb. 5: Polysegmentierte Leukozyten

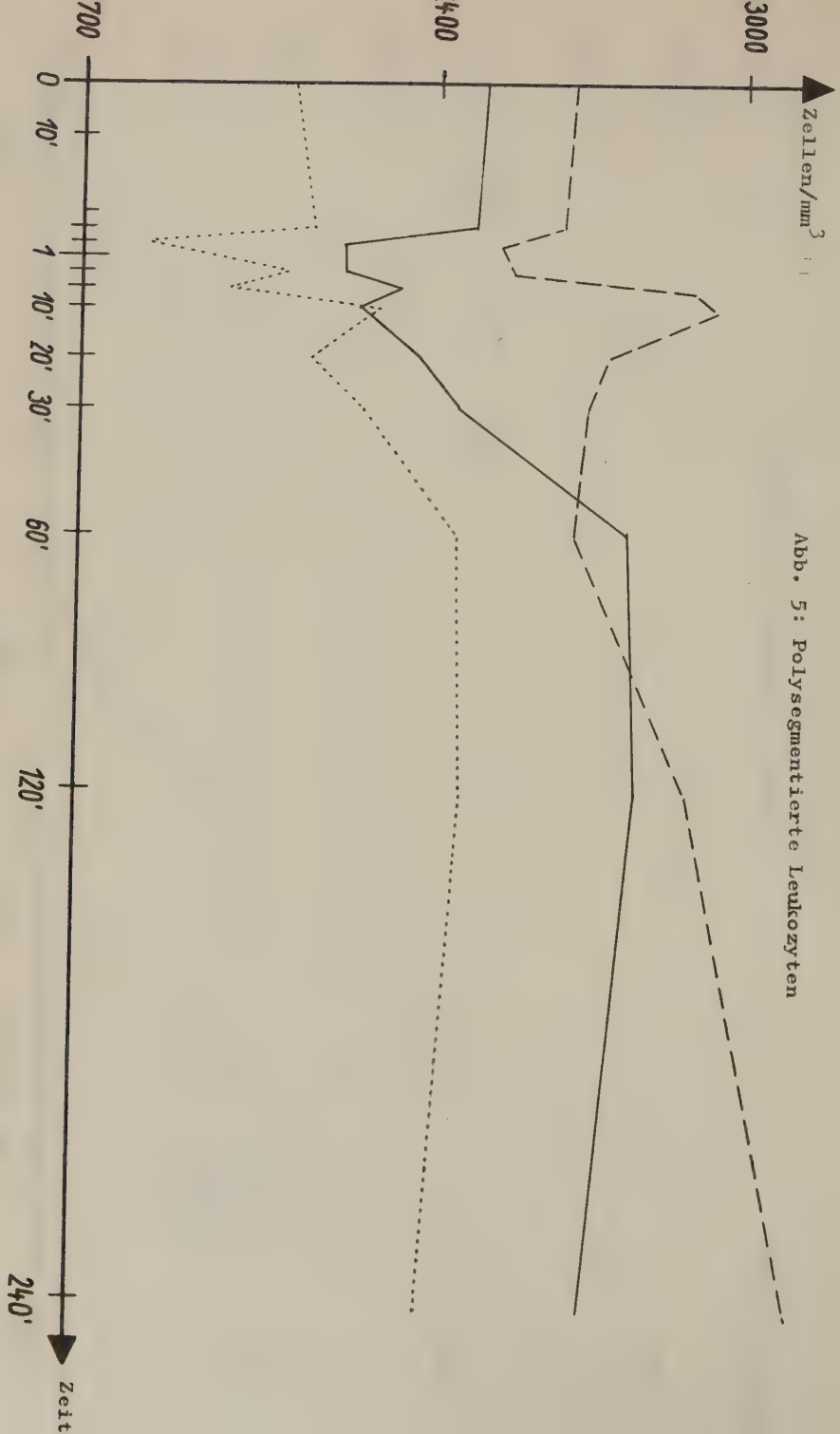


Abb. 6: Lymphozyten

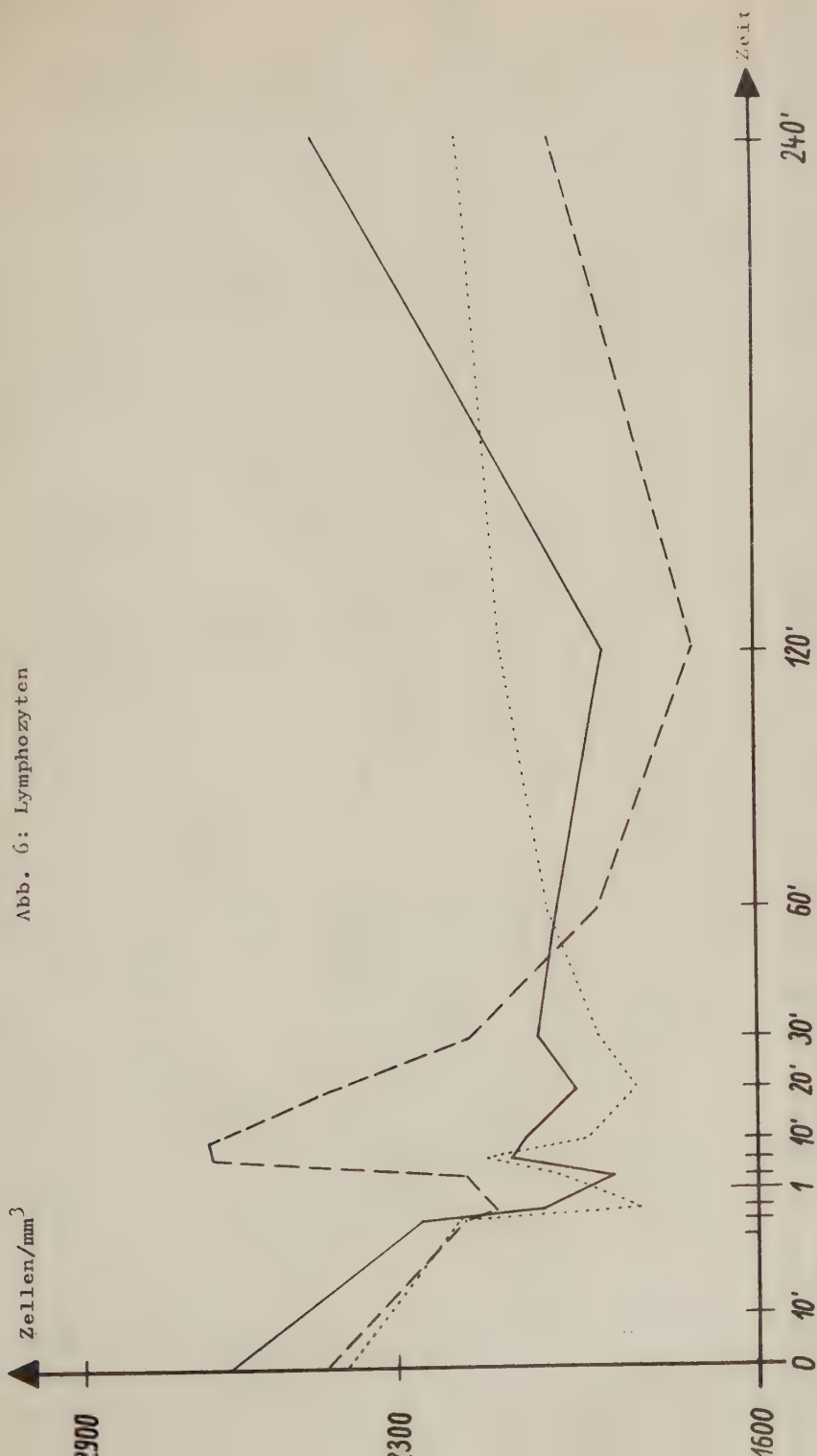


Abb. 7: Monozyten

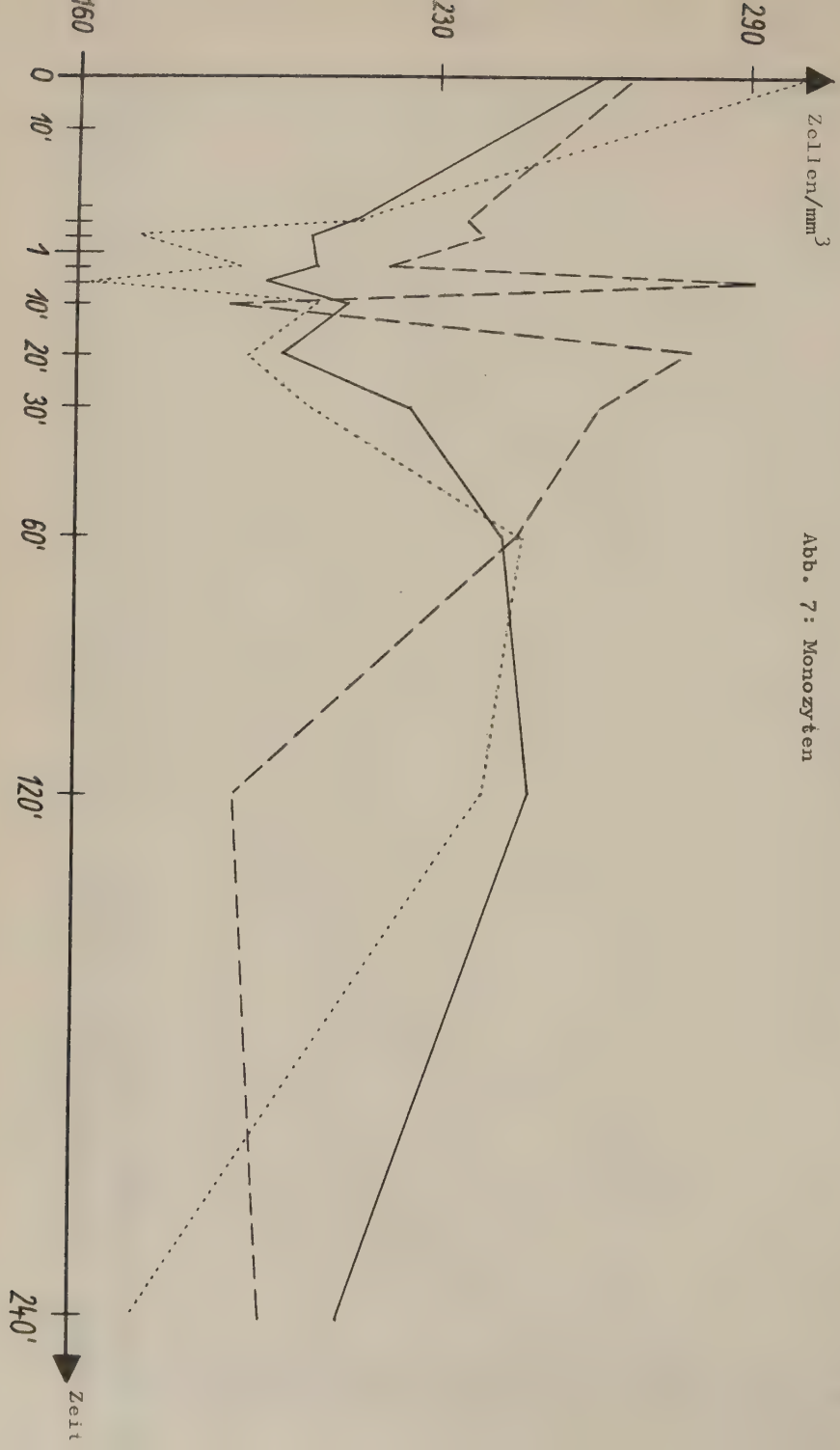


Abb. 3: Eosinophile Leukozyten



L I T E R A T U R H I N W E I S E

- (1) Chen, G.: The pharmacology of Ketamine.
In: Anaesthesiologie und Wiederbelebung 40,
(1969), Springer, Berlin
- (2) Corssen, G.: Pharmakologische und erste klinische
Erfahrungen mit dem Kurznarkotikum CI-581.
Tagg. Europ. Anaesthesiesges. Zürich 1965 -
Clinical use of CI-581
2. European Congr. Anaesthesiol. Kopenhagen
1966
- (3) Kaump, D.H.: Toxicology of Ketamine.
In: "Der Anaesthesist" 1, (1969), Springer,
Berlin
- (4) Böhmert, F.W.F. Henschel: Klinische Beobachtungen mit
Ketamine unter besonderer Berücksichtigung
von Kreislauf und Atmung. In: Anaesthesiologie
und Resuscitation 40, (1969), Springer, Berl.
- (5) Kreuscher, H., H. Gauch: Kreislaufanalytische Unter-
suchung bei Anwendung von Ketamine am Menschen
In: Anaesthesiologie und Wiederbelebung 40,
(1969), Springer, Berlin
- (6) Szappanyos, G., A. Beaumauoir, G. Gemperle, M. Gemperle
and P. Moret: The effect of Ketamine on the cardiovascul
and central nervous system.
In: "Der Anaesthesist" 1, (1969), Springer,
Berlin

- (7) Langrehr, D., W. Stolp: Der Einfluß von Ketamine auf versch. Vitalfunktionen des Menschen.
In: Anaesthesiologie und Resuscitation 40, (1969), Springer, Berlin
- (8) Braunsteiner, H.: Physiologie und Pathophysiologie der weißen Blutzellen
- (9) Graham, H., T. Lowry, OH. Wheelwright, F. Lenz, M.A. Parish, H.H.: Distribution of Histamine among Leucocytes and Platelets Blood 10, (1955), 467
- (10) Code, C.F.: Histamine in Blood, Physiol. Review 32, (1952), 47
- (11) Schilling V.: Praktische Blutlehre, G. Fischer, Stuttgart (1958)
- (12) Chen, G. C., E. Ensor, D. Russel and B. Bohner: J. Pharmacol. exp. Ther. 127, (1959) 241
- (13) Cavalli-Sforza, L.: Grundbegriffe der Biometrie, G. Fischer, Stuttgart
- (14) Doenike, A., J. Kugler und E. Emmert: Ein Leistungsvergleich nach Ketamine und Methohexital.
In: "Der Anaesthesist", 1, (1969), Springer, Berlin
- (15) Langrehr, D.: Dissoziative Anaesthesie durch Ketamine.
In: Aktuelle Chirurgie 2, (1969), Thieme, Stuttgart

- (16) Corssen, G.: Allgemeine klinische Erfahrungen mit Ketamine bei mehr als 1500 Fällen.
In: "Der Anaesthesist" 1, (1969), Springer, Berlin
- (17) Langrehr, D., P. Alai, J. Andjelkovit und Kluge:
Zur Narkose mit Ketamine (CI-581): Bericht über erste Erfahrungen in 500 Fällen.
In: "Der Anaesthesist" 10, (1967), S. 308 - 312, Springer, Berlin
- (18) W. Lorenz, A. Doenike, R. Meyer, H. Reimann, J. Kuschel, H. Barth, H. Geesing, M. Hutzl and B. Weissenbacher.
In: Brit. J. Anaesth. 44, (1972), 355
- (19) Morrison, D. F.: Multivariate Statistical Methods, New York (1967), Mc Graw-Hill Book Company
- (20) Rahlfs, V.W. und F.K. Bedall: Die Analyse zeitabhängiger Daten in der biomedizinischen Forschung.
Int. J. clin. Pharmacol. 4, (1971)
- (21) Jones, L.V.: Analysis of variance in its multivariate developments. In: Handbook of multivariate experimental psychology, hrsg. von R. B. Catt, Chicago, (1966), Kap. 7, S. 244 - 266, Rand Mc Nally and Company
- (22) Martin, L.: Transformations of variables in clinical-therapeutical research. Method. Inf. Med. 1, (1962), 38 - 50
- (23) Miller, R.G. Jr.: Simultaneous Statistical Inference. New York (1966), Mc Graw Hill Book Company

- (24) Gross, R.: Einige Gesichtspunkte für die Bewertung einer Eosinophilie oder einer Eosinopenie. Deut. med. Wschr. 82, (1957), 507
- (25) Gross, R. u. U. Siecke: Über die Beziehungen zwischen Blut- und Knochenmarkswirkungen des Adrenocorticotropen Hormons, besonders bei den Eosinophilen. Klin. Wschr. 30, (1950), 349
- (26) Kovács, A.: Antihistamine Effekt of Eosinophil Leucocytes. Experientia 6, (1950), 349
- (27) Wrede, F., F. Boldt and E. Buch:
Z. physiolog. Chem. 165, (1927), 155
- (28) Podlesch, J., M. Zindler: Erste Erfahrungen mit dem Phencyclidinderivat Ketamine (CI-581) einem neuen intravenösen und intramuskulären Narkosemittel. In: "Der Anaesthesist", 10, (1967), S. 299 - 303

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. A. Doenike für die Überlassung des Themas danken.

Mein besonderer Dank gilt außerdem dem Biostatistiker Herrn Dr. Rahlfs für seine hilfreiche Unterstützung.

LEBENS L A U F

Ich, Ansgar Hübke, wurde am 23. 2. 1946 als Sohn der Kaufmannseheleute Hermann und Therese Hübke in unserem Evakuierungsort Kaltenbrunn geboren.

1951 siedelten wir wieder nach München um, wo ich 1952 in die Volksschule am Gotzingerplatz eintrat.

1957 wechselte ich in die Frühlings-Oberrealschule in München über. Ab 1962 besuchte ich das mathematische, naturwissenschaftliche, neusprachliche Josef-Hofmiller-Gymnasium in Freising, das ich 1967 mit dem Abitur abschloß.

Mein Universitätsstudium begann ich im Herbst 1967 an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, wo ich auch die medizinischen Examina ablegte. Das Staatsexamen beendete ich am 20. 6. 1973 mit der Note "Sehr gut".

Ansgar Hübke

